

Filmy ulegające rozpadowi w jamie ustnej (ODF) w terapii spersonalizowanej

Ewelina Łyszczarz, Krzysztof Niwiński, Renata Jachowicz

ORCID: Ewelina Łyszczarz (ORCID iD: 0000-0002-8894-5812)

Krzysztof Niwiński (ORCID iD: 0000-0001-7702-9790)

Renata Jachowicz (ORCID iD: 0000-0001-7623-2578)

Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Adres do korespondencji: Ewelina Łyszczarz, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: ewelina.lyszczarz@uj.edu.pl

Orodispersible films (ODF) in individualized therapy - One of the main factors affecting the effectiveness and safety of the therapy is the development of an appropriate dosage form adapted to the age of the patients and ease to administer as well as a dosing devices that provide flexible dosing. This approach is in accordance with the idea of patient-centered treatment. Given advantages such as safety, easy swallowing and flexible dose adjustment, special attention is paid to oral dosage forms such as orally disintegrating tablets, minitables and orodispersible films (ODF). The ODF films are indicated as a suitable dosage form for pediatric, geriatric and uncooperative patients due to their fast disintegration in the mouth without need for water to facilitate swallowing, adhesion to the oral cavity to prevent spitting out the medicine and the ability to adjust the dose of the drug for an individual patient. According to many studies, orodispersible films are well accepted by infants and preschool children, their caregivers (nurses) and parents. They have the form of a postage stamp sized strip of thin polymeric film applied on the tongue. The ODF films can be manufactured using various methods, i.e. casting method, hot melt extrusion, electrospinning or printing (inkjet, flexographic and 3D printing) on an industrial scale and potentially in hospital pharmacies. Extemporaneous preparation of the ODF films create more dose flexibility affecting patient's adherence to pharmacotherapy. Innovative solutions in this area concern also designed specifically devices for storage and dosing of ODF, as well as methods of labeling and identification of single doses, for example Quick Response (QR) codes. The paper presents a review of the literature from recent years regarding new technology in the terms of the ODF films preparation, including manufacturing methods and modification of the drug release, as well as the possibilities of their application in individualization of the therapy especially in pediatric and geriatric population.

Keywords: orodispersible films, prolonged release, extemporaneous pharmacy preparations, individualization, individualized therapy.

Wprowadzenie

W nowoczesnej technologii farmaceutycznej coraz więcej uwagi przypisuje się projektowaniu postaci leku skoncentrowanej na pacjencie (*patient-centric pharmaceutical product design*) w formie niekłopotliwej do jej aplikacji [1, 2]. Ta cecha postaci leku jest niezwykle istotna w aspekcie stosowania się pacjentów do zaleceń lekarza. Problem ten szczególnie zaznacza się w terapii pediatrycznej i geriatrycznej, gdyż wciąż niewystarczająca jest dostępność produktów leczniczych w odpowiedniej formie i dawce dla obu grup pacjentów. W 2013 r. EMA wydała wytyczne dotyczące rozwoju pediatrycznych postaci leku [3], zaś w 2017 r. podobny dokument informacyjny z zakresu farmakoterapii osób starszych został przedstawiony do konsultacji społecznych [4]. Konieczność stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami (ang. *off-label use*) rodzi szereg problemów, a przede wszystkim niewłaściwy sposób aplikacji leku, wynikający m.in. z dzielenia, kruszenia np. tabletek lub wysypywania zawartości kapsułek [5, 6].

Spośród wielu różnorodnych dróg aplikacji leków, droga doustna jest wciąż preferowana przez pacjentów, tym samym doustne postaci leku są nadal najbardziej pożądaną formą i najczęściej stosowaną zarówno w terapii pediatrycznej, jak i geriatrycznej. Odpowiednia postać leku powinna być dostosowana do wieku pacjenta, łatwa w aplikacji indywidualnej dawki, o ile to możliwe, w jak najmniejszej jednostce leku [1, 2].

Trudności w polykaniu tabletek lub kapsułek występujące w szczególności u pacjentów

pediatrycznych i geriatrycznych są wskazywane jako główny problem opieki medycznej [7]. Z kolei podanie leku w formie płynnej często związane jest z koniecznością podania znacznej objętości preparatu, możliwością nieprecyzyjnego dawkowania, czy też trudnością w zamaskowaniu nieprzyjemnego smaku substancji leczniczej [5]. Jedną z postaci leku proponowaną jako odpowiednia dla ww. grup pacjentów są filmy ulegające rozpadowi w jamie ustnej (ang. *Orodispersible films*, ODF) [6, 8]. Mają postać cienkiego jedno- lub kilkuwarstwowego płata przeznaczonego do umieszczenia w jamie ustnej. Umieszczone na języku ulegają szybkiemu rozpadowi w jamie ustnej bez konieczności popijania. Charakteryzują się dokładnością dawkowania i możliwością dostosowania dawki w zależności od wielkości filmu. Ponadto, ze względu na przywieranie do błony śluzowej zmniejszone jest ryzyko wypłucia leku. Wszystkie te cechy wskazują na przydatność filmów ODF w indywidualizacji terapii. Co więcej, preparaty w tej formie produkowane są na skalę przemysłową, sporządzane też mogą być w warunkach np. aptek szpitalnych.

Od wprowadzenia na rynek amerykański w 2001 r. przez firmę Pfizer pierwszych filmów ODF do odświeżania jamy ustnej, obserwuje się intensywny rozwój tej formy leku, o czym m.in. świadczy liczba zarejestrowanych preparatów przeznaczonych do stosowania w terapii chorób ośrodkowego układu nerwowego, a także jako preparaty przeciwwymiotne i rozszerzające naczynia krwionośne [6]. W tabeli 1 podano przykłady dostępnych leków w postaci filmów ODF [8–10].

Wstępne badania filmów ODF *placebo* przeprowadzone w grupie pediatrycznej wśród dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat miały na celu ocenę łatwości aplikacji [11]. Spośród ankietowanych 79% opiekunów dzieci oraz pielęgniarek wskazało filmy ODF jako odpowiednią formę leku zarówno dla niemowląt, jak i dzieci w wieku przedszkolnym. Podkreślano łatwość aplikacji oraz zmniejszone ryzyko wypłucia leku. W badaniu tym ujęto również ocenę filmów ODF przez dzieci w wieku od 3 do 5 lat. Spośród nich 78% uznało je jako dobrą formę, a 72% wyraziło chęć ich ponownego przyjęcia. Z kolei na podstawie ankiety przeprowadzonej w grupie 223 rodziców wykazano, że 88% badanych oceniło pozytywnie tę formę leku, wyrażając chęć podania jej w przyszłości swoim dzieciom [12].

Metody wytwarzania filmów ODF

Filmy ODF mogą być wytwarzane przy użyciu różnych metod, tj. wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika, ekstruzji topliwiej, przedzielenia elektrostatycznego, druku 2D (atramentowego

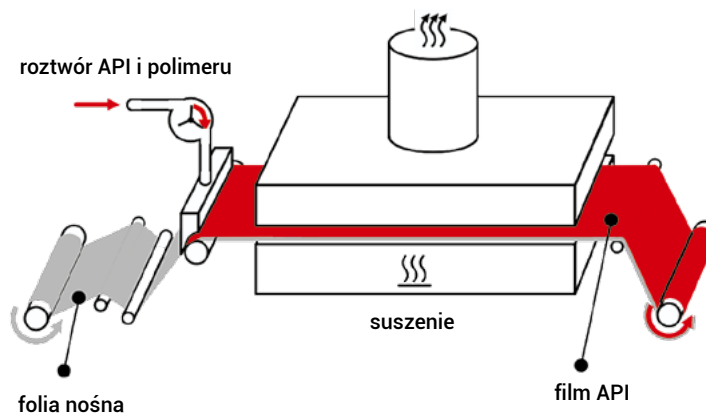
Tabela 1. Przykłady zarejestrowanych preparatów w postaci filmów ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Table 1. Examples of marketed orodispersible films.

Kategoria terapeutyczna	Substancja lecznicza	Dawka	Nazwa handlowa
Układ pokarmowy	Meklozyna	25 mg	Zentrip
	Ondansetron	4 mg, 8 mg	Ondansetron ODF, Ondissolve ODF, Setofilm, Zuplenz,
	Ramosetron	0,1 mg	Ramea ODF
	Symetykon	62,5 mg	Gas-X
Układ sercowo-naczyniowy	Kwas foliowy	150 µg	Hemoramin
	Żelazo	14 mg	
Układ moczowo-płciowy	Sildenafil	25 mg	Silandył*, Sildenafil Sandoz*
	Tadalafil	10 mg, 20 mg	Sentrip ODF, Zyris ODF
Układ nerwowy	Donepezil	5 mg, 10 mg	Donepezil-HCl Hexal® SF Schmelzfilm
	Nikotyna	2,5 mg	NiQuitin Miętowe Listki*
	Olanzapina	10 mg	Olanzapin HEXAL® SF Schmelzfilm
	Risperidon	0,5 mg, 1 mg	Risperidon HEXAL® SF Schmelzfilm
	Rizatryptan	5 mg, 10 mg	Rizaport®
	Zolmitriptan	2,5 mg, 5 mg	Zolmitriptan Renantos
Leki przeciwazozytne	Prymachina	15 mg	Antimal ODF

* Preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce

lub fleksograficznego) oraz druku przestrzennego 3D. Najczęściej stosowaną metodą wytwarzania filmów ODF jest metoda wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika [6, 13]. Polega ona na rozpuszczeniu lub zawieszeniu substancji leczniczej (ang. *active pharmaceutical ingredient*, API) w roztworze polimeru błonotwórczego z dodatkiem substancji pomocniczych, a następnie wylaniu na folię przy użyciu aplikatora powłok. Po wysuszeniu filmu w temperaturze pokojowej lub podwyższonej jest



Rycina 1. Schemat wytwarzania filmów ODF metodą wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika na skalę przemysłową.

Figure 1. Scheme of the manufacturing ODF films by casting method in full-scale production.

on zwijany w rolki lub cięty na pojedyncze jednostki leku o odpowiednich rozmiarach, zazwyczaj od 2 cm² do 8 cm². Jako rozpuszczalniki stosuje się wodę lub mieszaniny wodno-organiczne. Metoda ta jest stosowana do wytwarzania filmów w skali laboratoryjnej. Na skalę przemysłową proces prowadzony jest zazwyczaj w sposób ciągły (**rycina 1**), który polega na naniesieniu roztworu lub zawiesiny filmu na taśmę stanowiącą tzw. „warstwę pośrednią” za pomocą noża do powlekania. Następnie taśma z mokrym filmem przesuwana jest do kanału suszącego. Po wysuszeniu filmy zwijane są w rolki, które są cięte na pojedyncze jednostki leku, a następnie pakowane po usunięciu warstwy pośredniej [14].

Natomiast wytwarzanie filmów metodą ekstruzji topliwiej polega na przeciśnięciu mieszaniny substancji leczniczej z substancjami pomocniczymi przez dyszę ekstrudera [6, 14]. Po ochłodzeniu film jest cięty na pojedyncze jednostki leku. Proces jest prowadzony w sposób ciągły. W porównaniu do metody wylewania, zaletą tej technologii jest eliminacja rozpuszczalników oraz krótszy czas wytwarzania, jednak wysoka temperatura może wpływać na stabilność substancji leczniczej.

Z kolei metodą przedzenia elektrostatycznego uzyskuje się polimerowe filmy ODF o strukturze włóknistej [6, 15]. Pod wpływem wysokiego napięcia następuje szybkie odparowanie rozpuszczalnika z cienkiego strumienia roztworu polimeru z substancją leczniczą. Zwiększona powierzchnia włókien względem objętości, porowatość, a także możliwość uzyskania amorficznych stałych rozprożeń wpływa na poprawę dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej. Natomiast słaba wytrzymałość mechaniczna włókien może utrudnić pakowanie filmów oraz ich aplikację przez pacjenta.

Nowe rozwiązania technologiczne w zakresie wytwarzania filmów ODF

Zarejestrowane filmy ODF to przykłady preparatów o niemodyfikowanym uwalnianiu. Podejmowane są również badania dotyczące sporządzania filmów o przedłużonym uwalnianiu substancji leczniczej. W piśmiennictwie opisano kilka metod (**tabela 2**). Speer i wsp. [16, 17] uzyskali filmy

o przedłużonym uwalnianiu zarówno trudno, jak i łatwo rozpuszczalnych substancji leczniczych metodą wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika. Metodą ekstruzji topliwiej uzyskano cząstki matrycowe o wielkości od 200 µm do 1100 µm, zawierające teofilinę w stężeniu 10% lub 30% rozproszoną w matrycy polimerowej z Eudragitu® SR [16]. Filmy ODF charakteryzowały się dobrymi właściwościami mechanicznymi oraz krótkim czasem rozpadu. Ilość uwolnionej substancji leczniczej z filmów zależała od wielkości cząstek matrycowych. W przypadku filmów zawierających cząstki matrycowe z 30% zawartością teofiliny o wielkości <315 µm po 3 godzinach uwolniło się około 90% substancji leczniczej, natomiast z filmów zawierających cząstki matrycowe >1000 µm uzyskano znaczny efekt przedłużonego uwalniania, gdyż po 16 godzinach do roztworu przeszło 50% teofiliny. Zwrócono jednak uwagę na zmiany jednolitości zawartości substancji leczniczej w filmach ODF zawierających cząstki matrycowe o wielkości >500 µm.

Kolejna propozycja dotyczy sporządzania filmów ODF z mikropeletkami z diklofenakiem sodu powlekanych Eudragitem® RS 30 D i Eudragitem® RL 30 D w stosunku 9:1, rozproszonych w matrycy HPMC [17]. Mikropeletki zawierające 60% substancji leczniczej sporządzono metodą ekstruzji i sferonizacji. Wielkość sporządzonych mikropeletek wynosiła 555,6 µm lub 579,5 µm w zależności od ilości polimeru błonotwórczego. W wyniku zastosowania metody wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika uzyskano filmy ODF o powierzchni 6 cm² zawierające 10, 15 lub 20 mg diklofenaku sodu. Wszystkie sporządzone filmy charakteryzowały się jednolitością zawartości substancji leczniczej, krótkim czasem rozpadu poniżej 30 s oraz przedłużonym uwalnianiem substancji leczniczej. W zależności od grubości otoczki mikropeletek, 80% substancji leczniczej uwolniło się po około 3 lub 6 godzinach. Tylko filmy zawierające mikropeletki powleczone cieńszą warstwą polimeru były stabilne w temperaturze pokojowej przez okres 12 tygodni. Przechowywanie w temperaturze 40°C przy wilgotności względnej 75% RH miało wpływ na profil uwalniania substancji leczniczej niezależnie od rodzaju opakowania.

Tabela 2. Metody uzyskania przedłużonego uwalniania z filmów ODF.

Table 2. Methods providing prolonged release from the ODF films.

Substancja lecznicza	Metody uzyskania przedłużonego uwalniania	Skład filmów ODF	Piśmiennictwo
Teofilina	Cząstki matrycowe na bazie Eudragitu® RS	HPMC, glicerol	[16]
Diklofenak sodu	Mikropeletki powlekane mieszaniną Eudragitu® RS 30D i Eudragitu® RL 30D	HPMC, glicerol	[17]
Chlorowodorek betahistyny	Inkorporowanie do żywicy jonowymiennej (Amberlite® IRP-69)	PVA, glicerol	[18]
Melatonina	Sporządzenie mikrocząstek lipidowych na bazie uwodornionego oleju rycynowego	Maltodekstryna, Span 80, Tween 80, glicerol	[19]

W ostatnich latach przedmiotem zainteresowania jest stosowanie techniki druku do wytwarzania filmów ODF. Metoda druku atramentowego 2D polega na naniesieniu roztworu lub zawiesiny substancji leczniczej na filmy otrzymywane metodą wylewania na bazie celulozy lub skrobi, a także na papier ryżowy, lukier oraz folie z poli(tereftalanu etyleny) (PET) (**rycina 2**) [6, 20, 21]. Technika zastosowano do wytwarzania filmów zawierających substancje silnie działające o niskim indeksie terapeutycznym, ze względu na precyzję wydruku [22]. Z kolei nadrukowanie większej dawki leku na film bazowy może być czasem trudne, ze względu na możliwość wystąpienia tzw. efektu rozsmarowywania lepiszcza na powierzchni filmu. Z tego względu proponuje się dodatek substancji zwiększających porowatość filmów bazowych, np. mezoporowatej krzemionki koloidalnej, w celu zwiększenia ich właściwości absorpcyjnych, co umożliwia wprowadzenie większej dawki substancji leczniczej bez wystąpienia efektu rozsmarowywania [21, 23].

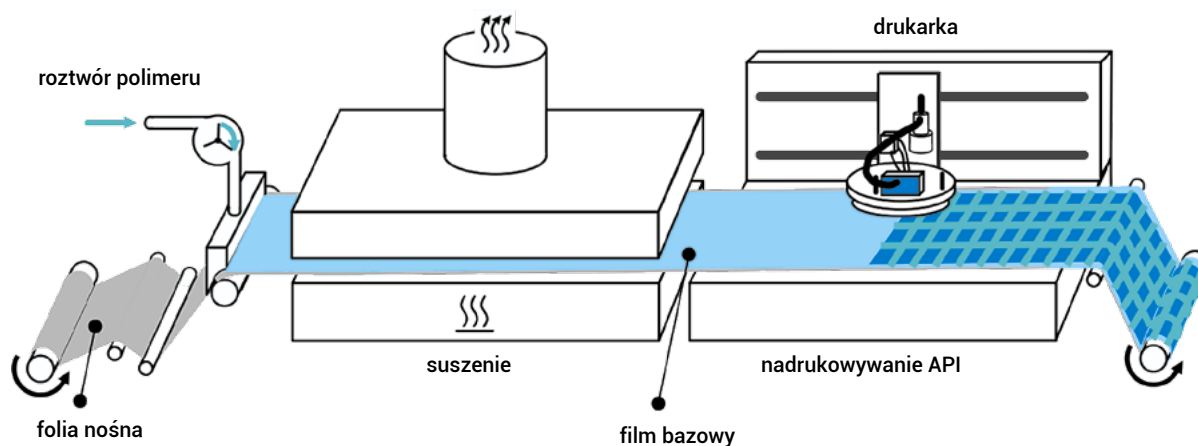
Z kolei metodą formowania przyrostowego (ang. *fused deposition modeling*, FDM) sporządzono filmy ODF z arypiprazolem [24]. W pierwszym etapie metodą ekstruzji topliwej sporządzono filamenty z substancją leczniczą i PVA jako polimerem. W drugim etapie drukowano filmy w formie prostokątów o wymiarach 2x3 cm. Właściwości uzyskanych filmów ODF porównano z filmami sporządzonymi metodą wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika. Filmy sporządzone metodą druku 3D były miękkie i elastyczne, o strukturze porowatej, przez co ich wytrzymałość mechaniczna była mniejsza niż filmów sporządzonych metodą wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika. Jednakże 2-krotnie większa grubość miała wpływ na dłuższy czas rozpadu, tj. $43,0 \pm 1,0$ s niż filmów wylewanych ($37,0 \pm 10,0$ s). Metodą druku 3D uzyskano filmy, w których arypiprazol występował w formie

amorficznej, co znalazło odzwierciedlenie w wynikach badań uwalniania substancji leczniczej. Wykazano, że po 15 min ilość uwolnionego arypiprazolu z filmów 3D wyniosła 95%, podczas gdy z filmów wylewanych była o 20% mniejsza.

Wytwarzanie filmów ODF w aptekach

Metoda wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika proponowana jest także do sporządzania filmów ODF *ex tempore* w aptekach dla indywidualnego pacjenta. Visser i wsp. [25] zaproponowali następujący skład recepturowy filmu: HPMC (stężenie 9%) z dodatkiem karbomeru 974P, glicerolu, wersenianu disodu oraz trometamolu. Roztwór o takim składzie mógłby służyć do sporządzania filmów ODF z substancjami leczniczymi o różnych właściwościach. Jako modelowych substancji leczniczych użyto: łatwo rozpuszczalnego maleinianu enalaprylu ($D = 1$ mg lub $D = 2$ mg) oraz prednizolonu sodu fosforan ($D = 1$ mg), a także trudno rozpuszczalnego diazepam ($D = 2$ mg). Wszystkie otrzymane filmy charakteryzowały się dobrymi właściwościami mechanicznymi oraz krótkim czasem rozpadu. W przypadku filmów z diazepamem, z uwagi na konieczność użycia etanolu do rozpuszczenia substancji leczniczej, co wpłynęło na zmniejszenie lepkości roztworu do wylewania, zaproponowano zwiększenie stężenia polimeru do wartości 12,5%.

Z kolei Steiner i wsp. [26] opracowali nanocząstki do sporządzania zawiesiny filmu metodą wylewania. Jako składników filmu ODF użyto HPMC, glicerolu, antrachinonu lub naproksenu. Przyjęto 2 sposoby sporządzania filmów. Wymienione składniki zawieszono w wodzie i wylewano na folię PET przy użyciu aplikatora powłok (metoda 1). Druga metoda polegała na suszeniu rozpyłowym zawiesiny wodnej ww. składników, a uzyskane



Rycina 2. Schemat wytwarzania filmów ODF metodą druku atramentowego 2D na skalę przemysłową.
Figure 2. Scheme of the manufacturing ODF films by 2D inkjet printing in full-scale production.

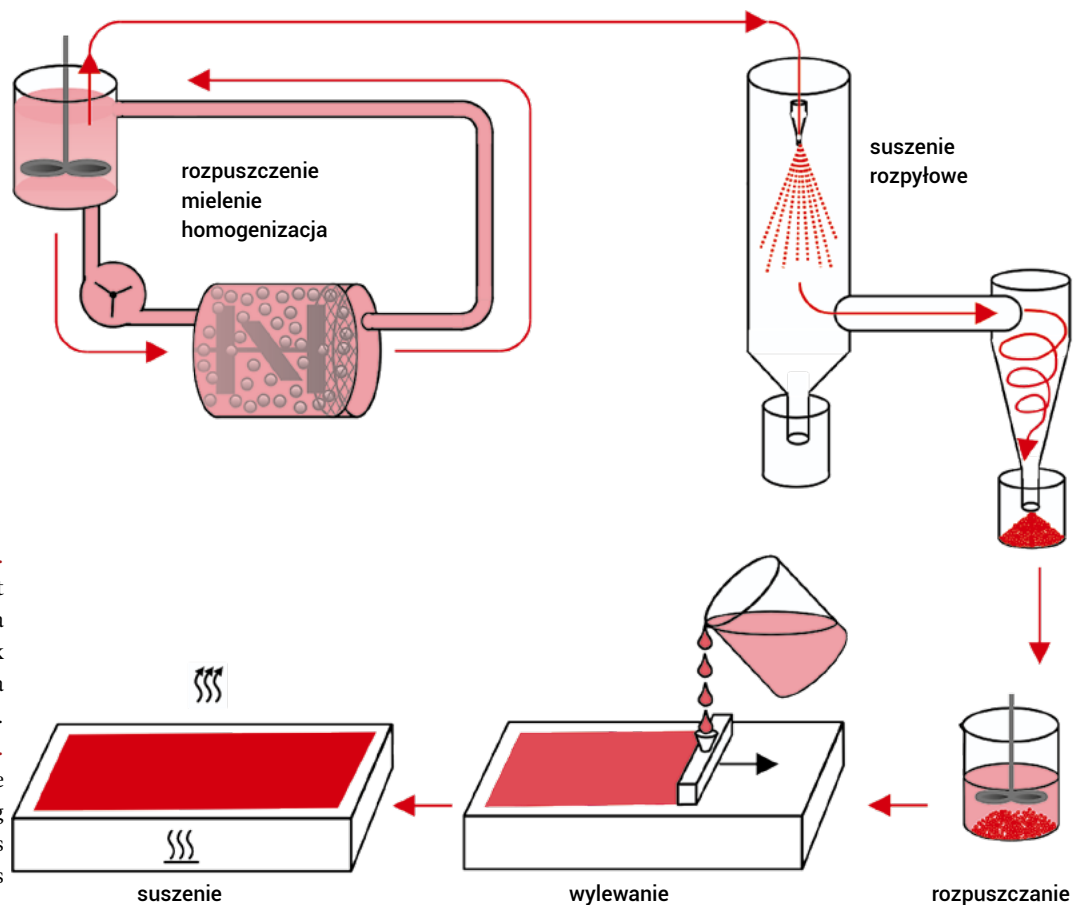
nanocząstki rozpraszano ponownie w wodzie i wylewano jw. (metoda 2) (**rycina 3**). Nie wykazano wpływu sposobu sporządzania na właściwości mechaniczne, czas rozpadu filmów ODF oraz na dostępność farmaceutyczną substancji leczniczej. Badanie stabilności prowadzono w następujący sposób: przez 3 miesiące w temperaturze 20°C przechowywano zawiesinę ww. składników ODF (metoda 1) oraz nanocząstki w formie stałej (metoda 2). Po tym okresie sporządzono oba rodzaje filmów. Filmy ODF sporządzone z nanocząstek charakteryzowały się zadowalającymi właściwościami, podczas gdy w przypadku filmów przygotowanych z zawiesiny obserwowano wzrost wielkości cząstek. Opisane wyniki świadczą o możliwości zastosowania nanocząstek jako gotowego półproduktu do sporządzania filmów ODF w warunkach aptecznych.

Nowoczesne rozwiązania w zakresie indywidualizacji terapii obejmują również sposoby identyfikacji pojedynczych dawek leku. Jednym z rozwiązań jest nadrukowanie kodu QR (ang. *quick response*) na opakowanie jednostkowe leku lub bezpośrednio na film, w którym zapisana jest informacja dotycząca m.in. [22, 27]:

- danych pacjenta (nazwisko, wiek, masa ciała),
- nazwy oraz dawki leku,
- drogi podania oraz częstotliwości dawkowania,

- daty produkcji oraz okresu przydatności do użycia,
- numeru serii,
- zastosowanych substancji pomocniczych,
- warunków przechowywania,
- danych lekarza przepisującego lek.

Za pionierskie należy uznać badania prowadzone przez Edingera i wsp. [27], którzy nadrukowali na filmy ODF roztwór haloperidolu w postaci kodu QR w dawce 1 mg oraz 2,5 mg. Filmy na bazie HPMC z dodatkiem mezoporowatej krzemionki koloidalnej sporządzono metodą wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika. Do roztworu substancji leczniczej dodano barwnik, aby kod QR mógł być odczytany przez odpowiednią aplikację w telefonie. Rozmiar kodu oraz liczbę pikseli gwarantujące otrzymanie odpowiedniej dawki leku, wygenerowano na podstawie danych dotyczących wielkości kropli, stężenia leku oraz informacji umieszczonych w kodzie. W badaniu zawartości substancji leczniczej potwierdzono dokładność wydruku. Natomiast wpływ warunków atmosferycznych na czytelność nadrukowanych kodów oceniono po 2 tygodniach przechowywania filmów w eksykatorze przy wilgotności względnej 75% lub 95%. Wykazano, że mimo niewielkiego rozmycia, kod QR był nadal czytelny. Zalecane jest więc pakowanie filmów ODF



Rycina 3.
Schemat wytwarzania nanocząstek do sporządzania filmów ODF.
Figure 3.
Scheme of the manufacturing of nanoparticles to the ODF films preparation.

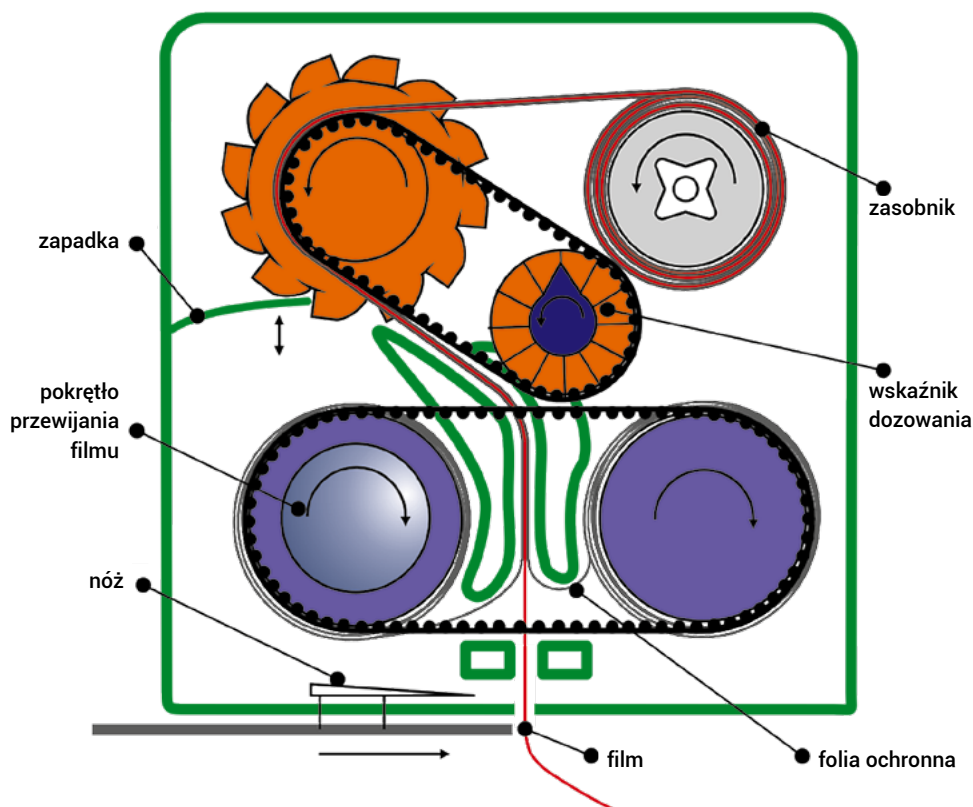
z nadrukowanym kodem QR do szczelnych pojemników z dodatkiem osuszacza w celu wydłużenia okresu przydatności.

Kody QR zostały również zastosowane do identyfikacji filmów ODF z warfaryną w dawce od 0,1 do 2,0 mg [22]. Na filmy sporządzone metodami dwuwymiarowego druku atramentowego oraz ekstruzji w temperaturze pokojowej nadrukowano roztwór barwnika w formie kodu QR. Wskazano, że umieszczanie kodów QR na opakowaniach bezpośrednich leków lub bezpośrednio na filmach ODF, wpływa na poprawę bezpieczeństwa leczenia, przestrzegania zaleceń farmakoterapii poprzez dodatkową kontrolę dawkowania bezpośrednio przed podaniem leku.

Oprócz przedstawionych powyżej nowych rozwiązań technologicznych w zakresie filmów ODF, równocześnie rozwijane są metody oceny właściwości sporządzonych filmów, m.in. jednolitości jednostek dawkowanych, właściwości mechanicznych, czasu rozpadu, dostępności farmaceutycznej lub skuteczności maskowania smaku, zapewniające odpowiednią jakość finalnej postaci leku.

Projektowane są także systemy dozujące, gwarantujące precyzyjne podanie pojedynczej jednostki leku oraz charakteryzujące się niskim kosztem produkcji. Niese i wsp. [28] wytworzyli metodą FDM dozownik wielokrotnego użytku (**rycina 4**). Proponowane urządzenie, w formie prostopadłościennej, spłaszczonej obudowy z umieszczonym centralnie na pokrywie wskaźnikiem dozowania, jest

równocześnie zasobnikiem dawek filmu na cały cykl terapeutyczny i podajnikiem umożliwiającym precyzyjne dawkowanie. Mechanizm wewnętrzny składa się z 4 obrotowych wałków oraz noża służącego do odcięcia dawki. Na jeden z wałków (zasobnikowy) założona jest wymienna szpula z nawiniętym filmem w postaci długiej taśmy, dwustronnie zabezpieczonej ochronną folią aluminiową, zawierającej substancję leczniczą. Drugi wałek (dozujący) połączony zębatym paskiem ze wskaźnikiem dozowania pokryty jest przyczepnym polimerem i wyposażony w mechanizm zapadkowy uniemożliwiający wsteczny obrót. Trzeci wałek jest dłuższy i wystając powyżej pokrywy stanowi pokrętło służące do przewijania filmu. Ruch czwartego wałka jest zsynchronizowany z trzecim za pomocą paska zębatego. Oba wałki obracają się w tym samym kierunku, co prowadzi do oddzielenia folii ochronnej, nawinięcia w przeciwnie strony i odpakowania filmu. Równocześnie określony odcinek filmu wysuwa się na zewnątrz przez szczelinę wylotową i może zostać odcięty przez przesuwany mechanizm tnący. Specjalna geometria noża zapewnia dokładne i powtarzalne odcinanie dawek. Trójkątny nóż nacina najpierw środkową część filmu swoim wierzchołkiem, a następnie w miarę przesuwania rozcina film ku krawędziom. Osłona noża zabezpiecza użytkownika przed skaleczeniem i chroni zawartość opakowania, izolując od środowiska zewnętrznego. Użycie urządzenia do dozowania wymaga przekręcenia



Rycina 4.
Schemat konstrukcji urządzenia dozującego ODF.
Figure 4.
Scheme of ODF dosing device structure.

pokręta z równoczesną kontrolą położenia wskaźnika na skali. Jednocześnie mechanizm zapadkowy klika, co umożliwia słuchową kontrolę pobieranej dawki także osobom niedowidzącym i niewidomym. Zastosowanie zamiennych kół zapadkowych o różnej liczbie zębów umożliwia dostosowanie dawkowania do indywidualnych potrzeb pacjenta. Po wysunięciu odpowiedniego odcinka należy go odciąć przez przesunięcie mechanizmu prowadzącego noża.

Biorąc pod uwagę systematyczny wzrost liczby pacjentów w grupach pediatrycznych i geriatrycznych, rozwój badań preparatów ulegających rozpadowi w jamie ustnej należy uznać jako niezwykle pożądany, by ich wyniki dawały możliwość wdrożenia na skalę przemysłową i zapewniały dostępność w terapiach o różnym charakterze.

Otrzymano: 2019.10.08 · Zaakceptowano: 2019.10.15

Piśmiennictwo

- Boateng J. Drug Delivery Innovations to Address Global Health Challenges for Pediatric and Geriatric Populations (Through Improvements in Patient Compliance). *J Pharm Sci.* 2017; 106(11): 3188–3198.
- Walsh J, Ranmal SR, Ernest TB, Liu F. Patient acceptability, safety and access: A balancing act for selecting age-appropriate oral dosage forms for paediatric and geriatric populations. *Int J Pharm.* 2018; 536(2): 547–562.
- European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013; 44:1–24.
- European Medicines Agency. Draft reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population. 2017; 44.
- Visser JC, Woerdenbag HJ, Hanff LM, Frijlink HW. Personalized Medicine in Pediatrics: The Clinical Potential of Orodispersible Films. *AAPS PharmSciTech.* 2016; 104: 1292–1300.
- Scarpa M, Stegemann S, Hsiao W-K, Pichler H, Gaisford S, Bresciani M, Paudel A, Orlu M. Orodispersible films: Towards drug delivery in special populations. *Int J Pharm.* 2017; 523(1): 327–335.
- Notenboom K, Leufkens GMH, Vromans H, Bouvy ML. Learning from patients: Identifying design features of medicines that cause medication use problems. *Int J Pharm.* 2017; 517(1–2): 128–134.
- Slavkova M, Breitzkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm.* 2015; 75: 2–9.
- Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives II — Intellectual property, technologies and market needs. *J Control Release.* 2015; 206: 108–121.
- Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. 2019.
- Mine O, Ranmal SR, Sheng Y, Tuleu C, Seddon P. Acceptability of orodispersible films for delivery of medicines to infants and preschool children. *Drug Deliv.* 2017; 24(1): 1243–1248.
- Chan SY, Foo WC, Lim AX, Chan XY, Koh YP, Phua NJY, Cheong HH. Orodispersible films as a paediatric dosage form: survey of caregivers' acceptability. 47th ESCP symposium on clinical pharmacy Personalised pharmacy care. 24–26 October 2018, Belfast, Northern Ireland. 2019; 8: 289–383.
- Krampe R, Visser JC, Frijlink HW, Breitzkreutz J, Woerdenbag HJ, Preis M. Oromucosal film preparations: Points to consider for patient centricity and manufacturing processes. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015; 8: 1–14.
- Thabet Y, Breitzkreutz J. Orodispersible films: Product transfer from lab-scale to continuous manufacturing. *Int J Pharm.* 2018; 535(1–2): 285–292.
- Haider A, Haider S, Kang I-K. A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology. *Arab J Chem.* 2018; 11(8): 1165–1188.
- Speer I, Preis M, Breitzkreutz J. Prolonged drug release properties for orodispersible films by combining hot-melt extrusion and solvent casting methods. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018; 129: 66–73.
- Speer I, Lenhart V, Preis M, Breitzkreutz J. Prolonged release from orodispersible films by incorporation of diclofenac-loaded micropellets. *Int J Pharm.* 2019; 554: 149–160.
- Shang R, Liu C, Quan P, Zhao H, Fang L. Effect of drug-ion exchange resin complex in betahistine hydrochloride orodispersible film on sustained release, taste masking and hygroscopicity reduction. *Int J Pharm.* 2018; 545(1–2): 163–169.
- Musazzi UM, Dolci LS, Albertini B, Passerini N, Cilurzo F. A new melatonin oral delivery platform based on orodispersible films containing solid lipid microparticles. *Int J Pharm.* 2019; 559: 280–288.
- Jamróz W, Kurek M, Łyszczarz E, Brniak W, Jachowicz R. Printing techniques: Recent developments in pharmaceutical technology. *Acta Pol Pharm – Drug Res.* 2017; 74(3): 753–763.
- Tian Y, Orlu M, Woerdenbag HJ, Scarpa M, Kiefer O, Kottke D, Sjöholm E, Öblom H, Sandler N, Hinrichs WLJ, Frijlink HW, Breitzkreutz J, Visser JC. Oromucosal films: from patient centricity to production by printing techniques. *Expert Opin Drug Deliv.* 2019; 16: 1–13.
- Öblom H, Sjöholm E, Rautamo M, Sandler N. Towards Printed Pediatric Medicines in Hospital Pharmacies: Comparison of 2D and 3D-Printed Orodispersible Warfarin Films with Conventional Oral Powders in Unit Dose Sachets. *Pharmaceutics.* 2019; 11(334): 1–33.
- Steiner D, Finke JH, Kwade A. SOFTs – Structured orodispersible film templates. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019; 137: 209–217.
- Jamróz W, Kurek M, Łyszczarz E, Szafraniec J, Knapik-Kowalczyk J, Syrek K, Paluch M, Jachowicz R. 3D printed orodispersible films with Aripiprazole. *Int J Pharm.* 2017; 533: 413–420.
- Visser JC, Woerdenbag HJ, Crediet S, Gerrits E, Lesschen MA, Hinrichs WLJ, Breitzkreutz J, Frijlink HW. Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: The development of a formulation for pharmacy preparations. *Int J Pharm.* 2015; 478: 155–163.
- Steiner D, Finke JH, Kwade A. Instant ODFs – Development of an intermediate, nanoparticle-based product platform for individualized medication. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018; 126: 149–158.
- Edinger M, Bar-Shalom D, Sandler N, Rantanen J, Genina N. QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing. *Int J Pharm.* 2018; 536(1): 138–145.
- Niese S, Breitzkreutz J, Quodbach J. Development of a dosing device for individualized dosing of orodispersible warfarin films. *Int J Pharm.* 2019; 561: 314–323.